

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-280419

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 9/46
31/19

識別記号

ABE
ABG

庁内整理番号

6742-4C
7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)12月11日

// C 07 C 59/84

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 治療用錠剤状製剤

⑯ 特 願 昭61-90189

⑰ 出 願 昭61(1986)4月21日

優先権主張 ⑱ 1985年4月23日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8510288

㉑ 発 明 者 アンジェラ・キヤサリ イギリス国 ハンプシャー・フェアハム・スタビントン・
ン・ボツツ マーチンアベニュー 7

㉒ 出 願 人 アメリカン・サイアナ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ウェイン(番地な
ミド・カンパニー し)

㉓ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

明 細 書

1 発明の名称

治療用錠剤状製剤

2 特許請求の範囲

1. 治療的に活性な化合物に加えて、錠剤を水中に入れるときに、錠剤の泡立ちと水のpHの低下を生じさせ、それによつて治療的に活性な化合物を実質的に懸濁状とする1種以上の成分を包含することを特徴とする酸性のpHにおいて実質的に水に不溶性である治療的に活性な化合物の、錠剤の形態にある、経口単位用量。

2. 該治療的に活性な化合物はフェンブフェン(Fenbufen)である特許請求の範囲第1項記載の錠剤。

3. 600mgのフェンブフェンを含有する特許請求の範囲第2項記載の錠剤。

4. 該1種以上の成分は錠剤を水中に入れるときに反応して二酸化炭素を発生する特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の錠剤。

5. 該二酸化炭素発生成分は調剤上許容できる

弱酸及び調剤上許容できる炭酸塩から成る特許請求の範囲第4項記載の錠剤。

6. 該弱酸はくえん酸及び酒石酸から選択され且つ該炭酸塩は炭酸水素ナトリウムである特許請求の範囲第5項記載の錠剤。

7. 該弱酸及び該炭酸塩は、錠剤を水中に入れるときに、そのpHを4.0～6.5の範囲内に低下させるような量で存在する特許請求の範囲第5又は6項記載の錠剤。

8. 該pHは5.5～6.0である特許請求の範囲第7項記載の方法。

9. 実質的に本明細書中の実施例の何れかに記載するような、フェンブフェンの経口投与のための錠剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は、高い活性成分の用量の投与の可能な、非ステロイド系抗炎症剤の単位用量形態に関するものである。

近年、多くの非ステロイド系抗炎症治療剤が、たとえば経症のリウマチ性関節炎、骨関節炎、

軽いリニューマチ状態、捻挫、筋違い及びスポーツ傷害のような状態の治療のために入手可能となつてきた。これらの治療剤の主な有利性は、一般に、多くの場合にアスピリン又はインドメタシン及びフェニルブタゾンと効能的に同等でありながら、僅かな且つ比較的軽い副作用を生じさせるにすぎないということにある。

しかしながら、場合によつては、比較的高い治療剤の用量が最良の臨床効果のために必要となる。たとえば、関節炎症状の治療のために一般に推奨されるフェンブフェン（ α -オキシ-（1,1'-ビフェニル）-4-ブタン酸）の用量は、経口的に、朝に300mg且つ夕方に600mgであるが、朝の用量を600mgに増大させるときにさらに一層良好な反応を取得することができるという指摘がある。

与えられた治療剤の指示された用量規定に対する患者の順応を増進するためには、1度に服用すべき用量が、単独の錠剤、カプセル剤などとしての、単位用量形態で存在していることが望ましい

を含有する経口単位適量形態を具備良く処方するというこれらの問題は、本発明に従つて、錠剤を水中に入れるときにpHを低下させる（すなわち酸性を高める）効果を有する成分を用いて処方する、起泡性錠剤として活性治療剤を提供することによつて、少なくとも実質的に克服することができることが見出された。水中における、たとえば、フェンブフェンの溶解度は、水系のpHの低下と共に低下する。その結果、本発明の起泡性錠剤を水中に入れるときは、錠剤の崩壊につれて、大部分の活性成分は溶液となるのではなくて懸濁状態となり、懸濁状態ではその不愉快な味は溶液中におけるよりも著しく感じにくくなる。錠剤が多量のフェンブフェンを含有しているときには、それはやはり大きな寸法のものとなるが、その錠剤を患者がそのまま服用するのではないから、この事実が患者に対して服用を困難ならしめることはない。

本発明の好適具体例においては、錠剤を水に入れたときに二酸化炭素を発生することによつて作

ということとは公知である。1回に投与すべき全治療剤を含有する単位用量形態を提供すべき可能性は、比較的高年の患者に対して特に重要である。たとえばフェンブフェンのような非ステロイド系抗炎症剤を処方する症状の多くは、特にこのような患者がかかりやすい症状であることは明らかである。

高用量、たとえば600mg、のフェンブフェン及びその他の非ステロイド系抗炎症剤を含有する経口処方物は、特に問題を提起する。600mgのフェンブフェンを含有する通常の錠剤は、直径が2cmまたはそれ以上にまでなる可能性があり、それは患者の容易な服用を確保するためには余りに大きすぎる。それ故、フェンブフェンをシロップ剤として処方する試みが行なわれているが、得られる製剤は、フェンブフェンのきわめて不愉快な味を適切に隠すことができず、そのために患者の順応のための期待を助けるよりはむしろ妨げるために、満足できるものではなかつた。

ここに、高用量の、たとえば、フェンブフェン

用する、泡立ちを生じる賦形剤を用いて処方する。かくして二酸化炭素は必要な泡立ちを生じるばかりでなく、溶解度を低下させるために望ましい酸性の上昇を達成するためにも働く。この目的のための適当な賦形剤は、たとえばクエン酸及び酒石酸のような弱酸並びに炭酸塩、特に炭酸水素ナトリウムであるが、たとえばグリシン炭酸ナトリウムのような他の炭酸源もまた効果的である。これらの二酸化炭素発生賦形剤の量は、水のpHを約4.0～6.5、好ましくは約5.5～6.0とするような量であることが好ましく、その水準のpHでは、たとえば、フェンブフェンは約0.002%溶解するのみである。それ故、一般に錠剤は重量で18～32%、好ましくは重量で25～27%の弱酸、及び重量で25～30%の炭酸源を含有している。

炭酸源としては、水を追い出すように処理しており、それによつて重量で約10%の炭酸ナトリウムが存在している炭酸水素ナトリウムを用いることが特に好適である。この比較的少量の炭酸ナ

トリウムは、次いで錠剤が接触する大気中の湿気と反応することができ、かくして錠剤の安定性を保持するために役立つ。

錠剤は、他の通常の賦形剤をも、一般に用いられる量で、含有することができる。特に、錠剤は一般に起泡によつて生じる比較的大きい粒子を微細な懸濁物に分解するために働らく、たとえばエキスプロダブ(グリコール酸でんぶんナトリウム)又はアクローゾル(クロスカルメロースナトリウムA形)のような崩壊剤、たとえばステアリン酸マグネシウム又はD.E.エステル20Pのような潤滑剤、造粒を助けるための、たとえばポリビニルピロリドンのような結合剤及び錠剤化作業の間の圧縮を助けるためのたとえばソルビット又はマンニツトのような圧縮性糖類を含有している。錠剤の味をさらに良くするために、たとえばサツカリンのような甘味剤を混入させてもよい。

本発明の起泡性錠剤は、この分野で公知の通常の錠剤製造方法によつて製造することができる。製造後には、大気中の湿気と接触しないようにし

ポリビニルピロリドン(PVP)を工業用メチル化スピリット(IMS)中に溶解して約30%の溶液とする。第1部の残りの成分を混合してPVP溶液によつて造粒する。粒状物を水分が1%以下となるまでトレイ上で乾燥する。第2部の成分を混合してIMSによつて造粒する。粒状物を上と同様に乾燥する。両粒状物を相対湿度が40%以下に保つてある区域に移して混和する。粒状物1及び2の適当な量を残りの成分と混合して31Pの錠剤として圧縮する。

1個の錠剤を100mlの水に加えると、それは約2分以内に泡立ちと共に分散して風味付けした懸濁物となり、それはフェンブフェンの饒けるような味がほとんど隠されている。

実施例2

実施例1と同様にして下記の組成の600mgフェンブフェン起泡性錠剤を形成させる:

成 分	重量部 (mg)
フェンブフェン粉末	450
クロスカルメロースナトリウムA形	90
サツカリンナトリウム	20
ポリビニルピロリドン	30
無水くえん酸	801.3
乾燥炭酸水素ナトリウム	912.7
ソルビット粉末	600
香味剤	170
ステアリン酸マグネシウム	13
D.E.エステル20P	13

て保存しなければならず、真空箔包装が好ましい。

本発明による好適な起泡性錠剤の実施例を以下に示す。何れの場合も、活性成分はフェンブフェンであるが、この分野の専門家は、本発明の技術は他の非ステロイド系抗炎症治療剤に対しても適用できることを認めるであろう。

実施例1

下記の組成の450mgのフェンブフェン起泡性錠剤を形成させる:

成 分	重量部 (mg)
フェンブフェン粉末	450
クロスカルメロースナトリウムA形	90
サツカリンナトリウム	20
ポリビニルピロリドン	30
無水くえん酸	801.3
乾燥炭酸水素ナトリウム	912.7
ソルビット粉末	600
香味剤	170
ステアリン酸マグネシウム	13
D.E.エステル20P	13

サツカリンナトリウム
ポリビニルピロリドン
無水くえん酸
乾燥炭酸水素ナトリウム
ソルビット粉末
香味剤
ステアリン酸マグネシウム
D.E.エステル20P

組成物を33Pの錠剤として圧縮すると、それは実施例1の錠剤と同様に、服用しやすいものである。

特許出願人 アメリカン・サイアナミッド・カンパニー
代 理 人 弁理士 小田島 平 吉